

Institut für Physiologie
der Freien Universität Berlin
Direktor Professor Dr. Ekkehard Zerbst
Institut für Leistungsmedizin Berlin
Direktor Professor Dr. Harald Mellerowicz

**DER EINFLUSS EINER AUSDAUERLEISTUNG
UND EINES TRAININGSPROGRAMMES
AUF DAS GERINNUNGS- UND FIBRINOLYSE-
SYSTEM BEI JUNGEN FRAUEN.**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ursula Motz
aus Berlin

1983

Institut für Physiologie der Freien Universität Berlin
Direktor Professor Dr. Ekkehard Zerbst

Institut für Leistungsmedizin Berlin
Direktor Professor Dr. Harald Mellerowicz

DER EINFLUSS EINER AUSDAUERLEISTUNG UND EINES
TRAININGSPROGRAMMES AUF DAS GERINNUNGS- UND
FIBRINOLYSESYSTEM BEI JUNGEN FRAUEN.

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen der
Freien Universität Berlin.

vorgelegt von
Ursula Motz
aus Berlin

Referent: Privat Dozent Dr. L. Röcker

Korreferent: Prof. Dr. H. Stoboy

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 11. 8. 1983

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1.	Einleitung	4
2.	Methodik	5
	Vorbemerkungen	5
	Versuchsablauf	6
	Spezielle Tests	8
	Statistik	12
3.	Ergebnisse	14
4.	Diskussion	25
5.	Tabellen	35
6.	Zusammenfassung	38
7.	Literaturverzeichnis	39

EINLEITUNG

Bei körperlicher Belastung kommt es zu Veränderungen in der chemischen und zellulären Zusammensetzung des Blutes, die von Ausmaß und Dauer der Leistung sowie vom Trainingszustand abhängig sind. Eine körperliche Belastung induziert quantitative Veränderungen im weißen und roten Blutbild (16, 20, 48, 53, 59, 64, 65, 67), eine Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems und der Fibrinolyse (2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 44, 45, 46, 47, 51, 52, 58, 60, 61, 62, 65, 66, 67), endokrine Veränderungen (5, 7, 30, 65) sowie quantitativ bedeutsame Flüssigkeitsumverteilungen zwischen intravasalem und interstitiellem Raum (50, 54, 55, 56). Welche Rolle der Trainingszustand dabei auf die Gerinnung und Fibrinolyse in Ruhe und nach körperlicher Belastung spielt, wird bisher kontrovers beurteilt.

Es war daher das Ziel dieser Arbeit, den Einfluß einer Ausdauerbelastung (1 Std.) sowie eines 4 wöchigen Trainings auf die Gerinnung und Fibrinolyse bei jungen Frauen zu untersuchen. Dabei wurde die Einnahme oraler Kontrazeptiva berücksichtigt.

METHODIK

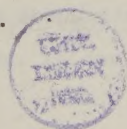
Die Untersuchungen wurden an 26 gesunden jungen Frauen im Alter von 18 bis 31 Jahren durchgeführt, die dieselbe Klasse der Krankengymnastikschule des Oskar Helene Heims in Berlin besuchten.

Bei allen Versuchspersonen (VP) wurde vor Beginn des Versuchs- und Trainingsprogramms eine ausführliche Anamnese erhoben. Insbesondere wurde nach sportlichen Betätigungen und der Einnahme von Kontrazeptiva gefragt. Probandinnen, die zum Zeitpunkt des Versuchsprogramms oder während der letzten drei Monate hormonale Kontrazeptiva einnahmen, wurden in die Kontrazeptiva-Gruppe eingestuft, alle anderen einschließlich einer Probandin, die ein niedrig dosiertes Gestagen Präparat einnahm, zur Kontrollgruppe gerechnet.

Außerdem wurde eine allgemeine klinische Untersuchung durchgeführt. Ein Ruhe-EKG und ein EKG unmittelbar nach einer Belastung auf dem Fahrradergometer wurde in den Ableitungen nach Einthoven, Goldberger und Wilson angefertigt. Obendrein wurde eine umfangreiche klinisch chemische Filteruntersuchung durchgeführt. Als gesund galten Probandinnen, die bei den oben erwähnten Untersuchungen keine von der Norm abweichende Befunde aufwiesen.

Als Parameter der kardiovaskulären Leistungsfähigkeit und zur Festlegung der späteren Ergometerbelastung wurde auf einem Fahrradergometer die PWC 170 (25) bei allen Versuchspersonen gemessen (Tabelle 1).

Eine Probandin, bei der eine Hyperlipidämie vom Typ Fredrikson IIa gefunden wurde, schied von vornherein aus. Bei allen anderen VPs wurden keine pathologischen Befunde erhoben, die ein Ausscheiden aus dem Versuchsprogramm erforderlich gemacht hätten. Am 2. Belastungstest nach dem Trainingsprogramm nahm VP 22 wegen einer Neuritis nervi optici nicht mehr teil. VP 23 meldete sich wegen Schwangerschaft ab. Bei VP 1 konnten wegen technischer Schwierigkeiten bei der Blutentnahme keine Werte nach dem 2. Belastungstest gewonnen werden.



Versuchsablauf

Das Versuchsprogramm bestand aus drei Teilen:

- 1) Erste Ergometerbelastung
- 2) Training über vier Wochen
- 3) Zweite Ergometerbelastung

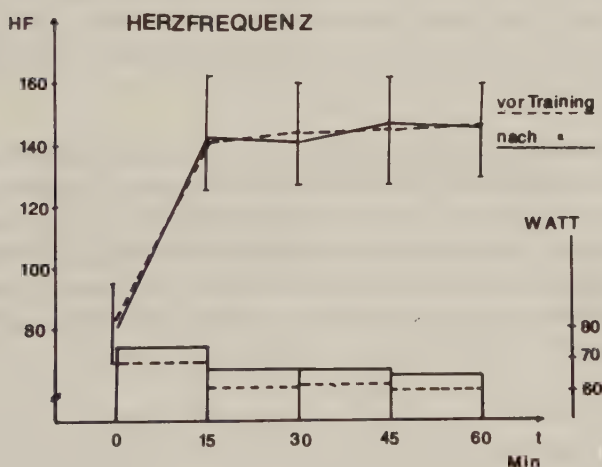
Die VPs wurden darauf hingewiesen, am Abend vor der Ergometerbelastung keine fetthaltigen Speisen sowie Milch und Alkohol zu sich zu nehmen. Am Morgen des Versuchstages war nur schwarzer Kaffee erlaubt und ein Zwieback ohne Butter.

Die Untersuchung begann um 8.30 Uhr.

An drei Zeitpunkten wurde jeweils 30 ml Blut entnommen. Blutabnahmen erfolgten vor (A), unmittelbar nach der einstündigen Belastung auf dem Fahrradergometer (B) und 120 Minuten nach der Leistung. Zur Blutentnahme wurde eine periphere Unterarmvene punktiert. Mit Ausnahme der 2. Blutabnahme unmittelbar nach der Ergometerbelastung legten sich alle VPs 30 Minuten vor der Blutentnahme flach auf eine Liege, damit eine standardisierte Blutabnahme gewährleistet war. (53) Außerdem erfolgte die Blutentnahme bei weitgehend ungestautem Arm, um eine stauungsbedingte erhöhte Konzentration hochmolekularer Substanzen (53) und eine gesteigerte Fibrinolyse und Gerinnungsaktivität zu vermeiden.

Die VPs wurden auf mechanisch gebremsten Fahrradergometern vom Typ Monack belastet. Es wurde eine Belastungsstufe gewählt, die ungefähr 50% der vorher gemessenen PWC 170 entsprach. Da die verwendeten Ergometer nur in 25 Watt-Schritten verstellt werden konnten, wurden Versuchspersonen mit einer PWC kleiner als 125 Watt mit 50 Watt, mit einer PWC zwischen 125 und 160 Watt mit 75 Watt belastet. Für die beiden Probandinnen mit einer PWC 170 von 190 Watt wurde eine Belastungsstufe von 100 Watt gewählt.

Bei einigen VPs mußte die anfänglich eingestellte Belastungsstufe um 25 Watt verringert werden, da nach 15 Minuten die HF über 160/Minute anstieg und angenommen werden mußte, daß die geplante Belastungsstufe nicht über 60 Minuten durchgehalten werden könnte. Während der Ergometerbelastung wurde die Herzfrequenz in 15 minütigen Abständen gemessen, indem die Zeitdauer von 10 auskultierten Herzaktionen mit der Stoppuhr bestimmt wurde (Abb. 1)



Die Ergometerbelastung und der Versuchsablauf waren vor und nach dem Trainingsprogramm fast gleich. (Die Benennung der Blutproben waren analog zum ersten Versuchstag A', B' und C').

Trainingsplan

Das Übungsprogramm bestand in einem 4 wöchigen täglichen Training, das in der 1. Woche täglich 10 Minuten, in der 2. Woche

täglich 15 Minuten und in der 3. und 4. Woche täglich 20 Minuten durchgeführt wurde.

Es wurden Sportarten zur Wahl gestellt, die sehr viele Muskelgruppen beanspruchten und die eine Ausdauerbelastung darstellten.

Mehr als 75% der VPs bevorzugten Langlauf als Ausdauersport, 20% entschieden sich zusätzlich für Radfahren und einige gingen auch Schwimmen. Damit gewährleistet war, daß die VPs ein vergleichbares Training absolvierten das eine ähnliche Belastungsintensität hatte, wurden sie angewiesen, bei ihren sportlichen Übungen eine Herzfrequenz von 160 Schlägen/Minute zu erreichen. Die Herzfrequenz wurde unmittelbar nach dem Sport durch Palpation an der Art. carotis gemessen und protokolliert.

Da das Trainingsprogramm vier Wochen dauerte, konnten die beiden Versuchstage vor und nach dem Trainingsprogramm in der gleichen Zyklushälfte der VPs durchgeführt werden. Schwankungen der Gerinnung und Fibrinolyseparameter, die in Abhängigkeit vom Zyklus auftreten und mit den Veränderungen durch das Trainingsprogramm interferiert hätten, konnten so vermieden werden (1).

Spezielle Tests

Plasmagewinnung

Ein Teil Natriumcitratlösung (0,11 mmol/l) und 9 Teile venöses Blut werden in einer sterilen Spritze zusammen aufgezogen, gemischt, ohne daß es zu einer Schaumbildung kommt und 10 Minuten bei 3000 UpM zentrifugiert. Das überstehende Plasma wird abpipettiert und unmittelbar für die entsprechenden Tests verwendet.

Für jeden Test wurde mit Hilfe käuflicher Referenzplasmen die Richtigkeit unserer Messungen ermittelt. Ferner wurde die Richtigkeit durch Teilnahme an Ringversuchen kontrolliert. Außerdem wurde die Präzision in der Serie gemessen.

Partielle Thromboplastinzeit PTT

Der PTT-Test ist eine Globalbestimmung des endogenen Gerinnungssystems.

Prinzip: PTT, ein Lipidextrakt aus Humanplazenten, enthält Plättchenfaktor 3 im Überschuß und wird mit Koalin versetzt. Nach Plasma- und Calcium-Zugabe wird die Gerinnungszeit bestimmt.

Methodik:

100 µl Citratplasma, 1:10 verdünnt, wird mit 100 µl PTT-Reagenz-Kaolin Gemisch bei 37 Grad inkubiert. Nach 2 Minuten wird 100 µl CaCl_2 hinzugegeben und die Gerinnungszeit in der üblichen Methode auf dem Schnittger-Gross-Koagulometer bestimmt.

Präzision: 44,1 s $s = 1,5$ $V = 3,5\%$ $n = 8$

Richtigkeit: 43,5 s $\pm$ 6 s

Prothrombinzeit

Die Prothrombinzeit ist ein Globaltest des exogenen Gerinnungssystems und erfaßt die Faktoren I, II, V, VII, X.

Prinzip: Citratplasma wird mit Ca-Thromboplastin, das im Überschuß Gewebefaktor III enthält, inkubiert. Die Gerinnungszeit ist abhängig von dem Prothrombingehalt, F V, VII, X und I. Die Zeit bis zum Gerinnungsbeginn ist die Prothrombinzeit.

Methodik:

100 µl Citratplasma 1:10 verdünnt, wird bei 37 Grad 30 s inkubiert. 200 µl vorgewärmte Thromboplastinlösung wird hinzugefügt und die Gerinnungszeit mit dem Koagulometer bestimmt.

Richtigkeit: 13,5 s $\pm$ 2,5 s

Präzision: $\bar{x} = 12,7$ s $s = 0,4$ $V = 3,5\%$ $n = 8$

Faktor X

Prinzip: Citratplasma und F X-Mangelplasma werden gemischt und mittels des Ca-Thromboplastintests die Gerinnungszeit bestimmt.

Methodik (Fa. Behring):

Citratplasma (1:10) wird mit Diäthylbarbiturat-Acetat-Pufferlösung pH 7,6 verdünnt. 100 µl Plasmaverdünnung und 100 µl Mangelplasma werden gemischt und 30 s bei 37 Grad inkubiert. 200 µl Thromboplastinlösung wird hinzugegeben und die Gerin-

nungszeit bestimmt. Die gemessenen Zeiten lassen den F X Gehalt dann in einer Bezugskurve ablesen.

Thrombinzeit (TZ)

Dieser Test wurde mit dem Testkitt der Firma Behring durchgeführt. Test Thrombin wird zur Bestimmung von Fibrinogen verwendet.

Methodik:

100 µl Citratplasma 1:10 verdünnt und 100 µl Pufferlösung (Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer-Lösung pH 7,6) werden 20 s bei 37 Grad inkubiert. 100 µl Test-Thrombin werden hinzugegeben und die Gerinnungszeit mit einem Schnittger-Gross-Koagulometer bestimmt.

Präzision: $\bar{x} = 19,8 \text{ s}$ $s = 1,2$ $V = 6,2\%$ $R = 21 \pm 3 \text{ s}$ $n = 8$

Fibrinogen (FI)

Prinzip der Methode nach Clauss (Firma Behring)

Prinzip: Citratplasma (1:10 verdünnt) wird mit einem Überschuß von Thrombin versetzt und die Gerinnungszeit bestimmt. Gerinnungshemmende Substanzen wie AT III werden durch den Thrombinüberschuß neutralisiert.

Methodik:

Das Citratplasma wird mit Barbitalpuffer pH 7,6 1:10 verdünnt. 200 µl Plasmaverdünnung werden hinzugegeben und die Gerinnungszeit mit dem Koagulometer bestimmt. Die Auswertung erfolgt mit einer Tabelle.

Präzision: $\bar{x} = 10,2 \text{ s}$ $n = 8$

Antithrombin, Plasminogen und Fibrinogen

Die Bestimmung der o.g. Substanzen erfolgte mit der M-Partigenimmundiffusionsmethode. Die Partigenplatten (P.-Platten) enthalten ein Antiserum in der Agarschicht, gegen das die zu prüfenden Proteine diffundieren und einen Präzipitationsring bilden. Die Größe des Präzipitat-Ringes wird gemessen und die Konzentration des Proteins einer Eichkurve entnommen, die durch Präzipitationsringe von Standardverdünnungen aufgestellt wurde.

Methodik:

Die Plasmaproben werden mit einem Partigen-Dispenser in der

Verdünnung 1:2 auf die Partigenplatte aufgetragen. Zusätzlich werden 3 Verdünnungsproben des Standards aufgetragen (1:4, 1:2, 1:1) sowie eine Kontrollprobe. Man beschichtet die Platte mit jeweils 5 µl, ohne die Agarschicht zu beschädigen und verschließt dann die Platten. Nach drei Tagen wird die Probe abgelesen. Man mißt den Durchmesser der Präzipitationsringe und kann dann die Konzentration der Probe einer Eichkurve entnehmen. Diese Eichkurve wird hergestellt, indem man das Quadrat der Durchmesser der Präzipitationsringe der Standardverdünnung auf die Abszisse aufträgt. Unsere Plasmaproben mußten noch mit dem Verdünnungsfaktor multipliziert werden.

Euglobulinlyse_Zeit

In diesem Test werden die fibrinolytisch wirkenden Substanzen von den Inhibitoren getrennt. Die fibrinolytische Aktivität wird in der Plasma Euglobulinfraktion gemessen.

Methodik:

0,5 ml Citratplasma, 6 ml kaltes destilliertes Wasser und 100 µl Essigsäure werden gemischt und 10 Minuten gekühlt. Danach werden die Proben 3 Minuten bei 3000 UpM zentrifugiert, um den Euglobulinniederschlag zu sedimentieren. Nach der Zentrifugation wird der Überstand verworfen, denn der enthält die Inhibitoren, und die Reagenzgläser werden ausgetupft. Dann wird 0,35 ml Phosphat-Puffer hinzugegeben und so lange geschüttelt, bis sich das Euglobulinpräzipitat wieder gelöst hat. 25 µl gepuffertes Thrombin wird hinzugegeben, um das gelöste Präzipitat zum Gerinnen zu bringen. Nach 30 s wird durch vorsichtiges Drehen des Reagenzglases die Gerinnung der Probe verifiziert. Die Probe kommt nun in ein Wasserbad mit 37 Grad und wird alle 10 Minuten kontrolliert, ob sich das Gerinnsel gelöst hat und der Zeitpunkt der vollständigen Lyse notiert.

Kontrolle:

Die Kontrolle erfolgt mit Normalplasma, dem als Plasminogenaktivator Streptokinase zugesetzt wurde.

In ein ml dest. Wasser gelöster Plasminogenaktivator wird mit einer Plasmin-Kontrollprobe gemischt, die lyophilisiertes stabilisiertes Normalplasma enthält. Dann wird mit dieser Kontrollprobe genauso verfahren wie mit den Proben. (s.Protokoll)

Antithrombin III

Prinzip:

Antithrombin III ist ein wichtiger Inhibitor der Gerinnung. Antithrombin III (AT III) wird durch Zusatz von Heparin von einem Progressiv- in einen Sofortinhibitor umgewandelt. Die verdünnte Plasmaprobe (1:100) wird bei 37 Grad mit Thrombin inkubiert. Nach genau vier Minuten wird das nicht von AT III inhibierte Thrombin mit einer Fibrinogenlösung über die Gerinnungszeit auf dem Koagulometer bestimmt. Die AT III Aktivität kann an einer Bezugskurve, die mit einer Verdünnungsreihe von Standard-Humanplasma erstellt wurde, abgelesen werden. Die Gerinnungszeit ist direkt proportional zum nicht inhibierten Thrombin bzw. dem aktivierten AT III.

Methodik:

(Testkitt Behringwerke Marburg)

Citratplasma (1:10) wird mit Tris-NaCl-Puffer pH8 1:100 verdünnt. 0,25 ml dieser Probenverdünnung und 0,25 ml AT III Schnellreagenz werden gemischt und genau 240 s bei 37 Grad inkubiert. 0,1 ml Fibrinogenreagenz und 0,2 ml Diäthylbarbituratacetat-Puffer pH 7,6 werden mit 0,1 ml des Inkubationsansatzes gemischt und deren Gerinnungszeit bestimmt.

Qualitätskontrolle: Zur Überprüfung der Richtigkeit wurde an dem Versuchstag die AT III Aktivität von Kontrollplasma der Behringwerke (Charge 2729 B) bestimmt. In der Serienbestimmung einer Plasmaprobe konnte ein Variationskoeffizient von 4,2% erreicht werden. ($n = 10$, $\bar{x} = 166,3\%$, $s = 7,0\%$)

Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des parameterfreien Wilcoxon-Tests für Paardifferenzen.

Zur Charakterisierung der Stichproben wurden als zentrale Tendenzen die Medianwerte ($\tilde{x}$) angegeben. Als Maß für die Streuung der Einzelwerte diente der Bereich zwischen dem 10. und 90. Perzentilenpunkt.

Definition des Medianwertes

Der Medianwert einer Stichprobe ist definiert als der mittlere Wert (wenn eine ungerade Anzahl von Beobachtungen vorliegt) oder als das arithmetische Mittel der beiden mittleren Werte (wenn eine gerade Anzahl von Beobachtungen vorliegt), der nach der Größe geordneten Stichprobe.

Definition der Percentile 10 bzw. 90

Wenn eine Anzahl von Meßdaten der Größe nach geordnet sind, dann heißen die Werte, die diese Werte in 100 gleiche Teile aufteilen, Percentile und werden mit $x_{(CP_1)}$, $x_{(P_2)}$, ... $x_{(P_{99})}$ (allgemein $x_{(P_x)}$) bezeichnet.

P_{10} bzw. P_{90} ist der 1-te geordnete Stichprobenwert mit $l = 0,010 (n + 1)$ bzw. $0,09 (n + 1)$. (n = Stichprobenumfang).

Lag ein Perzentilenpunkt zwischen 2 Rangwerten, wurde linear interpoliert.

Die 50. Percentile entspricht dem Medianwert.

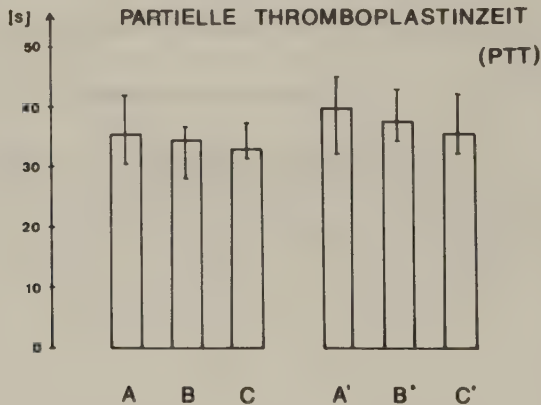
(Es wurde in den Ergebnissen und Zeichnungen jeweils der Medianwert angegeben. Bei den Zeichnungen wurde der 80 % Zentralbereich als Streubereich dargestellt)

ERGEBNISSE

I. Parameter der Gerinnung

Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Die Veränderungen der PTT durch die Akutbelastung waren nur geringfügig. Durch die Akutbelastung wurde die PTT vor dem Training von 35,5 s auf 34,5 s verkürzt ($p < 0,01$), danach von 39,5 s auf 37 s verkürzt ($p < 0,01$). Nach dem Trainingsprogramm waren die Ruhewerte von 35,5 auf 39,5 s verlängert ($p < 0,01$). (Abb. 2)

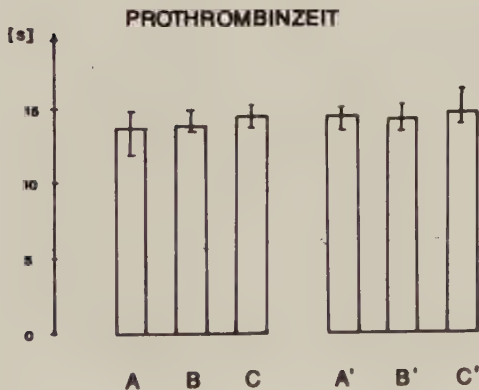


P T T	$\bar{x}$
A	35,5 s
B	34,5 "
C	33,8 "
A'	39,5 "
B'	37,7 "
C'	35,4 "

A A'	$p < 0,01$
A B	$p < 0,01$
A' B'	$p < 0,01$
A' C'	$p < 0,01$

Prothrombinzeit

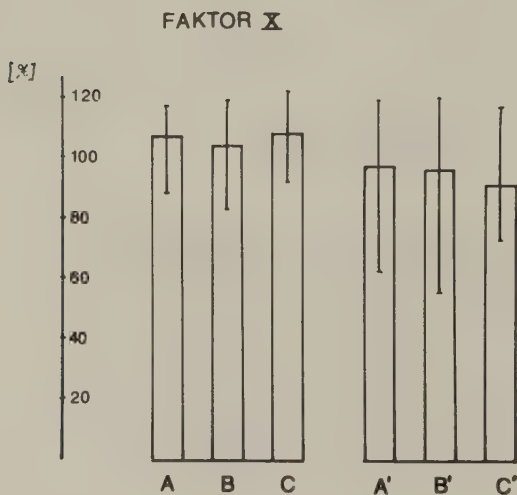
Die Prüfung des extrinsischen Systems mit dem Thromboreltest ergab durch die einstündige Ausdauerbelastung nahezu keine Veränderung. Vergleicht man jedoch die beiden Ruhewerte vor dem Ergometertest, so kann man nach dem Trainingsprogramm eine Verlängerung des Quickwertes von 13,7 s auf 14,3 s feststellen ($p < 0,01$). (Abb. 3)



Prothrombinzeit	$\bar{x}$		
A	13,7 s		
B	13,8 "		
C	14,3 "		
A'	14,3 "	A A'	$p < 0,01$
B'	14,2 "	A C	$p < 0,01$
C'	14,5 "		

Faktor X

Eine gleiche Tendenz kann man auch bei dem $F \bar{X}$ feststellen. Durch eine einstündige Ergometerbelastung war der $F \bar{X}$ kaum verändert, nach dem vierwöchigem Training waren die Ruhewerte von 107% auf 97% vermindert ($p < 0,05$). (Abb. 4)

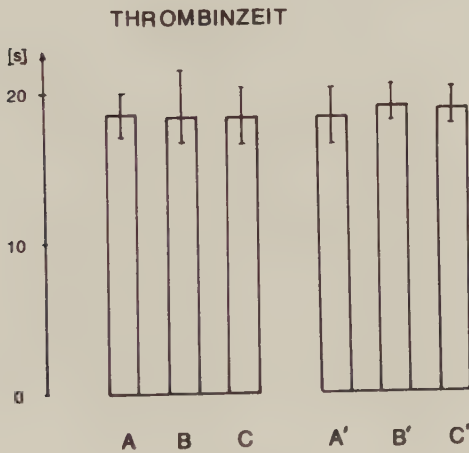


$F \bar{X}$	$\bar{x}$
A	107
B	103
C	109
A'	97
B'	96
C'	91

A A' $p < 0,05$

Thrombinzeit

Die Thrombinzeit war vor dem Trainingsprogramm nach 1 Stunde Ausdauerbelastung unverändert. Nach dem Trainingsprogramm war die Thrombinzeit unmittelbar nach der Fahrradergometerbelastung geringgradig verlängert ($p < 0,01$).

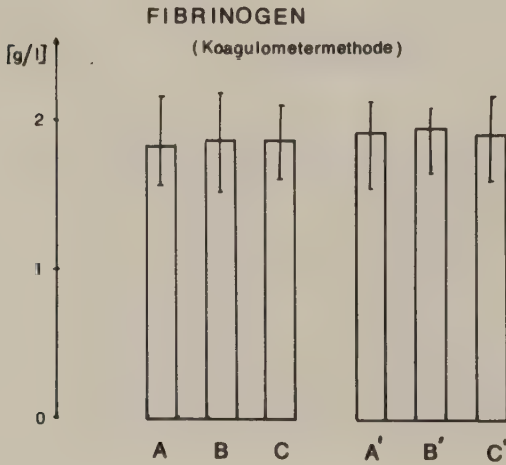


Thrombinzeit	$\bar{x}$
A	18,5 s
B	18,4 "
C	18,5 "
A'	18,4 "
B'	18,9 "
C'	18,8 "

A' B' $p < 0,01$

Fibrinogen (Koagulometer)

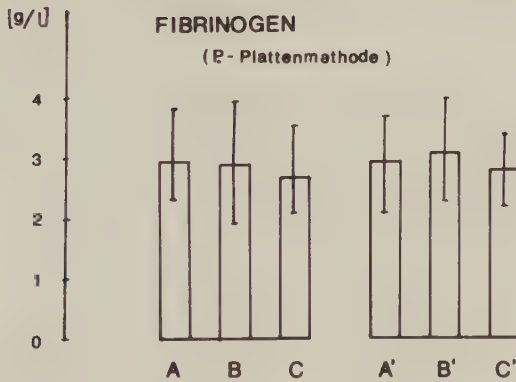
Die Fibrinogenkonzentration zeigte keine signifikante Veränderung nach körperlicher Ausdauerbelastung oder durch das Trainingsprogramm.



Fibrinogen K	$\bar{x}$
A	1,82 g/l
B	1,88 "
C	1,86 "
A'	1,92 "
B'	1,94 "
C'	1,9 "

Fibrinogen (Partigenplattenmethode)

Die Fibrinogenkonzentration zeigte keine signifikante Veränderung nach körperlicher Ausdauerbelastung oder durch das Trainingsprogramm.

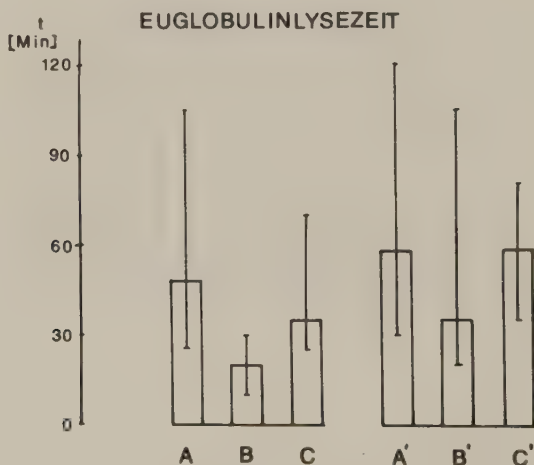


Fibrinogen (P)	$\bar{x}$
A	2,95 g/l
B	2,93 "
C	2,70 "
A'	2,95 "
B'	3,06 "
C'	2,83 "

II. Parameter der Fibrinolyse

Euglobulinlysezeit (ELT)

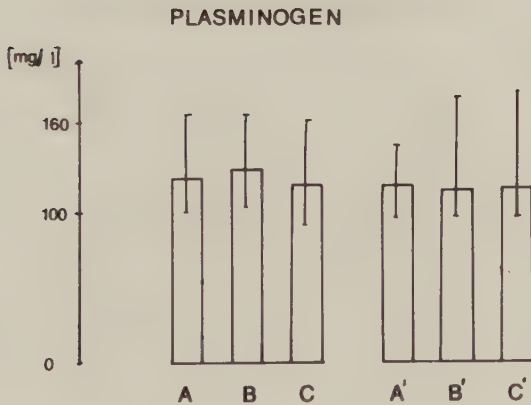
Nach einstündiger Fahrradergometerbelastung nahm die Euglobulinlysezeit von 48 Minuten auf 20 Minuten ab ($p < 0,01$). Zwei Stunden nach der Akutbelastung war die Euglobulinlysezeit noch immer auf 35 Minuten verkürzt ($p < 0,05$). Nach dem einmonatigen Trainingsprogramm war der Ausgangswert der Euglobulinlysezeit von 48 auf 58 Minuten verlängert ($p < 0,05$). Nach der Ergometertestung nahm die Euglobulinlysezeit auf 35 Minuten ab ($p < 0,01$) und erreichte 2 Std. nach der Akutbelastung den Ausgangswert. (Abb. 8)



Euglobulinlysezeit	$\bar{x}$		
A	48 min		
B	20 "	A-B	$p < 0,01$
C	35 "	A'B'	$p < 0,01$
A'	58 "	A C	$p < 0,05$
B'	35 "	A A'	$p < 0,05$
C'	58		

Plasminogenkonzentration

Die Plasminogenkonzentration zeigte nach der Akutbelastung und im Verlauf des Trainingsprogrammes keine wesentliche Änderung.
(Abb. 9)

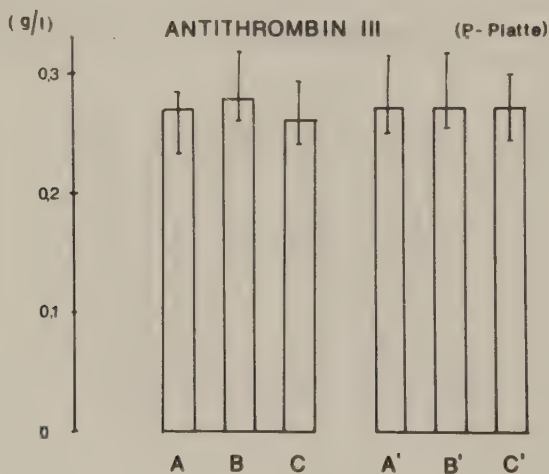


Plasminogen	$\bar{x}$
A	0,121 g/l
B	0,127 "
C	0,118 "
A'	0,118 "
B'	0,115 "
C'	0,116 "

III. Inhibitoren der Gerinnung

Antithrombin III (AT III)

Eine akute Ergometerbelastung führte bei den AT III Konzentrationen weder vor noch nach dem Trainingsprogramm zu einer wesentlichen Veränderung. Auch blieben die Ausgangswerte von dem Trainingsprogramm weitgehend unbeeinflusst. (Abb. 10)

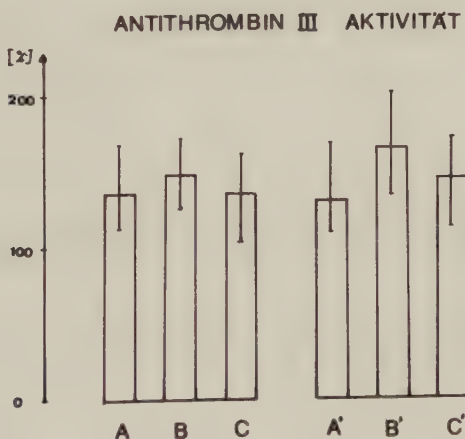


AT III Partigenplatte

$\bar{x}$

A	2,69 g/l	A B p < 0,01
B	2,78 "	
C	2,63 "	
A'	2,71 "	
B'	2,71 "	
C'	2,70 "	

Die AT III Aktivität jedoch nahm während der Ausdauerbelastung von 136% auf 149% zu ($p < 0,01$) und erreichte nach zwei Stunden wieder den Ausgangswert. Nach dem Trainingsprogramm änderten sich die Ruhewerte nicht, jedoch führte die Akutbelastung nach dem Trainingsprogramm zu einer ausgeprägten Zunahme von 131% auf 166% ($p < 0,01$). Zwei Stunden nach der Belastung fand sich immer noch eine gegenüber dem Ausgangswert erhöhte AT III Aktivität von 147%.



AT III K	$\bar{x}$	
A	136 %	
B	149 %	
C	136 %	
A'	131 %	A B $p < 0,01$
B'	166 %	A' B' $p < 0,01$
C'	147 %	

Beide Gruppen zeigten unabhängig von der Einnahme oraler Kontrazeptiva quantitativ gleiche Veränderungen der Gerinnung und Fibrinolyse nach akuter körperlicher Belastung und nach dem 4 wöchigem Konditionstraining.

DISKUSSION

In dieser Arbeit wurde der Einfluß von körperlicher Aktivität auf die Gerinnung und Fibrinolyse untersucht.

Nach körperlicher Arbeit stellt sich eine Hämostasebalance ein, die durch Hyperkoagulabilität und Aktivierung der Fibrinolyse charakterisiert ist.

Zunächst soll die Gerinnung und Fibrinolyse an Hand eines kurzen historischen Abrisses von ihrer Entdeckung bis hin zum heute gültigen Konzept dargestellt werden.

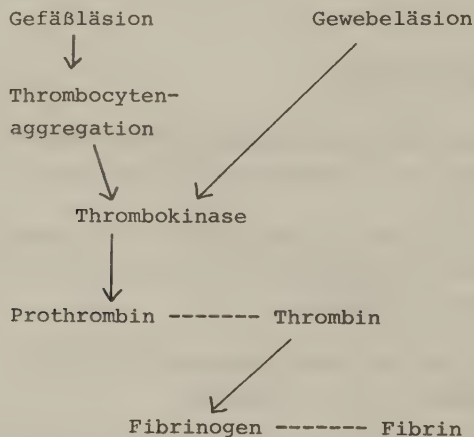
Historischer Abriß

Im vorigen Jahrhundert konkurrierten folgende Theorien und Ideen über das Phänomen der Blutgerinnung:

- 1) Die Gerinnung beruhe nicht auf biochemischen Prozessen, sondern werde lediglich durch äußere Einflüsse wie z.B. Kälte verursacht.
- 2) Das Blut sei eine Suspension und würde nur durch ständige Bewegung flüssig gehalten.
- 3) Biochemische Prozesse führten über die Fibrinbildung zur Gerinnung.

Um 1850 formulierte Buchanan als erster die noch heute gültige Vorstellung, daß Fibrin aus einer inaktiven Vorstufe gebildet wird. Wenig später, im Jahre 1861, erweiterte Alexander Schmidt dieses Einphasenkonzept insofern, als daß der Gerinnungsvorgang aus zwei Phasen bestünde. Erst würde Thrombin aus seiner Vorstufe, dem Prothrombin, aktiviert und induziere dann die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen. Außerdem ging Schmidt schon damals von dem noch heute gültigen Konzept einer Balance zwischen Fibrinbildung und -Inhibitoren aus. Er postulierte Mediatoren der Gerinnung die zellulären Ursprungs seien.

1904/5 entwickelte Morawitz (45b) das Konzept von Schmidt weiter. Sein Verdienst war daß er entdeckte, daß die Thrombozyten, Calcium und der Vorgang der Gefäßläsion selbst eine wichtige Rolle bei der Gerinnung spielten. Er hatte folgende Vorstellungen: Bei Gefäßläsionen komme es zu Thrombocytenaggregationen mit massiver Freisetzung von Thrombokinese. Diese aktiviere Prothrombin zu Thrombin, das Fibrinogen aus einem flüssigem Zwischenprodukt in einen festen Faserstoff, das Fibrin, umwandelte. Außerdem entdeckte er, daß Thrombokinese auch bei Gewebläsionen von Zellen freigesetzt werde und die Gerinnung aktiviere und daß Inhibitoren die Gerinnung hemmten.



Damit hatte Morawitz die Hauptphasen der Blutgerinnung im endogenen und exogenen Gerinnungssystem und den Einfluß von Inhibitoren entdeckt (45b).

Diese klassische Theorie wurde von Quick unterstützt, der auf Grund dieser Theorie seinen nach ihm benannten Test, die Prothrombinzeitbestimmung, entwickeln konnte.

1943 wurde bei einem Patienten mit hämorrhagischer Diathese und einer verlängerten Prothrombinzeit ein Faktorenmangel (FV) festgestellt. Diese Entdeckung war ein Wendepunkt in der Erforschung der Blutgerinnung. Die Forschung widmete sich von nun

an der Isolierung und Charakterisierung der einzelnen Gerinnungsfaktoren und der Aufklärung der verschiedenen Gerinnungsdefekte. (Tabelle 2)

Neuere Gerinnungstheorien

Davie und Ratkoff sowie Mac Fearnley stellten 1964 die Kaskadentheorie auf. Danach wird F XII durch Oberflächenkontakt aktiviert und löst nachfolgend eine Serie von Reaktionen aus, indem ein aktivierter Faktor enzymatisch den nächsten Faktor aktiviert.

Diese Theorie muß folgendermaßen erweitert werden:

Es gibt zwei Arten des Gerinnungssystems, das intrinsische und das extrinsische Gerinnungssystem. Sie unterscheiden sich bei der Formierung des Prothrombinaktivators. Das gemeinsame beider Gerinnungssysteme ist die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin bzw. die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen.

Zunächst sei das intrinsische System skizziert.

F XII und F XI interagieren nach Oberflächenaktivierung und bilden in Gegenwart von Calcium einen Komplex, der Faktor XI aktiviert. Der F XIa (aktivierter Faktor XI) aktiviert enzymatisch F IX. In Gegenwart von Phospholipid (Plättchenfaktor 3) und Calcium bilden F IXa und F VIII einen Komplex, der Faktor X aktiviert. (F IXa und F V aktivieren in Gegenwart von Calcium Prothrombin). Der F X bildet in Gegenwart von F V und Calcium einen Komplex, der an Pl. F. 3 absorbiert ist und als Prothrombinaktivator Prothrombin zu Thrombin umwandelt.

Die Stimulierung des extrinsischen Systems erfolgt, indem Thromboplastin und F VII in Gegenwart von Calcium den Faktor X aktivieren. F Xa bildet in Gegenwart von F V und Calcium einen Komplex, der an die Phospholipoidmicelle absorbiert ist und als Prothrombinaktivator zu Thrombin umwandelt.

Thrombin spaltet Fibrin in Fibrinopeptide (A u. B) und Fibrinmonomere, die dann polymerisieren. F XIII und Calcium stabili-

sieren die Fibrinmonomere. Die Fibrinogen-Fibrinumwandlung geschieht folgendermaßen: Das Fibrinogen ist ein Dimer, jede Einheit besteht aus 3 Ketten, alpha, beta und gamma. Bei 37 Grad ist das Dimer in seine beiden Untereinheiten aufgespalten, die an N-terminalen Enden durch Disulfidbrücken verbunden sind. Thrombin spaltet vier Fibrinopeptidfragmente an Argyl-Glycin Bindungen. Die Peptide werden von den alpha und β Ketten abgespalten und heißen Peptid A und B. Nach Abspaltung der Peptide beginnen die Fibrinmonomere zu aggregieren. Die Aggregation beruht auf elektrostatischen Kräften. Das lösliche Gel wird durch kovalente Bindungen unter Einfluß von F XIII stabilisiert. F XIII muß zuvor durch Thrombin aktiviert werden. Dazu ist Calcium notwendig.

Im Zusammenhang mit der Erforschung der DIC entdeckte man auch andere Faktoren, die die Gerinnung einleiten: Endotoxine, Thrombin, proteolytische leukozytäre Enzyme und Enzyme von Endothelzellen. Ob jedoch eine intravasculäre Gerinnung einsetzt, hängt auch vom Fibrinolyse-, adrenergen und Retikuloendotheliale System ab. Stimulierung von Adrenalin bzw. Hemmung der Fibrinolyse und des RES fördern die intravasculäre Gerinnung.

Inhibitoren der Gerinnung

Es scheint für die meisten Faktoren Inhibitoren zu geben. Am bekanntesten ist das Antithrombin III (AT III) (19, 36). AT III reagiert nur langsam mit Thrombin als sogenannter Progressivinhibitor (früher AT III). Durch Zugabe von Heparin als Katalysator kann man AT III in einen Sofortinhibitor mit beschleunigter Reaktionskinetik umwandeln (früher AT II). Eine Abnahme der AT III Konzentration führt zu einer unzureichenden Inaktivierung von Gerinnungsfaktoren. Man findet AT III Mangel hereditär und dann gehäuft mit thromboembolischen Episoden, bei herabgesetzter Synthese bei Lebererkrankungen, bei erhöhtem Verlust bei nephrotischem Syndrom, durch Verbrauch von AT III bei DIC, Thrombosen, Myokardinfarkt und postoperativ sowie nach Einnahme hochdosierter Kontrazeptiva.

AT III ist ein Glycoprotein mit einem Molekulargewicht von 65000. Es wird in der Leber synthetisiert. AT III findet man in hoher Konzentration im Plasma (0,29 g/l). Bei Frauen und Kindern sowie im Alter ist der AT III Spiegel niedriger. AT III bildet mit verschiedenen Proteasen Komplexe: Trypsin, Thrombin, F XIIa, F Xa, F IXa FV und in Gegenwart von Heparin auch mit Kallikrein FVII, Komplement C1 und Plasmin. Biologische Bedeutung hat die Inaktivierung von FXa und F IIa.

Es gibt noch vier andere Antithrombine, die auch Bedeutung für die Hemmung der Gerinnung haben. Ein anderer wichtiger Gerinnungsinhibitor ist Alpha-2-Makroglobulin, ein großmolekulares Protein mit einem Molekulargewicht von 360000. Es wird nicht durch Heparin aktiviert und bindet Gerinnungsproteine.

Fibrinolyse

Das in der Euglobulinfraktion vorkommende Plasminogen wird nach Aktivierung durch Thrombin, F XIIa und durch Enzyme verletzter Gewebe und Gefäße, Urokinase und Streptokinase zu Plasmin umgewandelt.

Damit kann es sowohl schon bestehende Thromben lysieren als auch durch Inaktivierung von Gerinnungsproteinen die Fibrinbildung und somit die Entstehung von Thromben hemmen. Gerinnung und Fibrinolyse stehen in einem Gleichgewicht. Bei spezifischen Erkrankungen ist diese Balance gestört, z.B. bei der Lebercirrhose die zu einer generalisiert verminderten Produktion von Gerinnungsproteinen führt oder bei genetisch determinierten Mangel an Fibrinolysefaktoren z.B. Häemophilie A (F VIII - Mangel).

Ebenso kann eine Thrombocytenfunktionsstörung oder eine Thrombopenie zu Blutungen führen.

Eine physiologische Aktivitätsänderung der Gerinnung und Fibrinolyse findet sich auch bei körperlichen Belastungen und Tagesschwankungen.

Über die Aktivierung der Gerinnung und der Fibrinolyse durch körperliche Leistung wird kontrovers diskutiert. In Übereinstimmung mit der Literatur (2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 44, 45, 46, 47, 51, 52, 60, 61, 62, 65, 66, 67) stellen wir eine Aktivierung der Gerinnung und Fibrinolyse fest. Die PTT war nach der Belastung signifikant verkürzt, die AT III Aktivität erhöht, die Euglobulinlysezeit verkürzt.

Als Ursache kommen Mikroläsionen im Gewebe in Frage, die über eine Freisetzung von Gewebsthromboplastin zu einer Aktivierung des Extrinsic-Systems führen (20, 65).

Weiterhin soll auch das Intrinsic-System über freigesetztes Kollagen aktiviert werden (20).

Ferner soll auch eine vermehrte Thrombocytenzahl im Blut und vermehrte Plättchenfaktoren zirkulieren (20, 65).

Auch metabolische Einflüsse wie eine Erhöhung des Laktatspiegels durch Gewebehypoxie können die Sequenz der Vorgänge im plasmatischen Gerinnungssystem beschleunigen (20, 65).

Über den Einfluß des vegetativen Nervensystems liegen widersprüchliche Befunde vor. Während Cash (7, 9) einen Anstieg des Plasminogenaktivators sowohl nach körperlicher Belastung als auch nach Adrenalininfusion feststellte, den er durch β -Blockade aufheben konnte, fand Hawkey (29) keine Korrelation zwischen dem Adrenalin Spiegel und dem Anstieg des Plasminogenaktivators (gemessen durch die ELT). Die fibrinolytische Aktivität (ELT) stieg abhängig von dem Belastungsgrad an, während der Plasmakatecholaminspiegel erst nach erschöpfender Belastung anstieg. Auch von anderer Seite wird die These, daß die verstärkte fibrinolytische Aktivität beim Sport einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems zuzuschreiben ist, verneint (Britton 5, Rosing 58).

Die fibrinolytische Aktivität soll (58) neben Dauer und Ausmaß einer körperlichen Belastung auch von dem Trainingszustand sowie von dem Tagesrhythmus beeinflusst werden.

Keber (37) und Menon (44) fanden bei Sportlern kürzere Ruherwerte der Euglobulinlysezeit. Menon (44) fand ferner, daß die Aktivierung der Fibrinolyse von dem Belastungsgrad abhängt, d. h., daß trainierte Versuchspersonen bei Maximalbelastungen höhere Spitzenwerte erreichen, als untrainierte nach mittelgradigen körperlichen Leistungen. Aus den Arbeiten von Winkelmann (65) ist bekannt, daß nach erschöpfender körperlicher Arbeit zwischen Trainierten und Untrainierten kein Unterschied in der Aktivierung der Fibrinolyse besteht. Nach standardisierter Belastung zeigten die Untrainierten eine verstärkte Aktivierung der Fibrinolyse. Winkelmann (65) nimmt an, daß körperlich trainierte Menschen eine bessere Anpassung an die täglichen physischen Anforderungen entwickeln und daher stabiler hinsichtlich der Gerinnung und Fibrinolyse reagieren. Im Gegensatz zu Menon (44) und Keber (37) konnten andere Autoren (38, 46, 52) keine Unterschiede in den Ruhewerten zwischen Trainierten und Untrainierten feststellen. In dieser Arbeit konnte nach einem 4 wöchigen Konditionstraining kein qualitativer Unterschied hinsichtlich der Reaktion auf eine 1-stündige körperliche Belastung bei der Gerinnung und Fibrinolyse festgestellt werden. Dies steht mit den Ergebnissen von Winkelmann (65) in Übereinstimmung, bei erschöpfender körperlicher Leistung keine Differenzen hinsichtlich der Aktivierung der Fibrinolyse zu messen.

Angesichts dieser widersprüchlichen Befunde o.g. Studien müssen Alter, Geschlecht, Gesundheitszustand und Tageszeit des Sportprogrammes berücksichtigt werden. Es ist auch nicht auszuschließen, daß die unterschiedliche Belastungsart geeignet ist, quantitative und qualitative Unterschiede im Hämostaseprofil zu erklären. So verglich z.B. Winkelmann (65) untrainierte männliche Versuchspersonen mit Hochleistungssportlern und unterzog alle Versuchspersonen einer kurzfristigen ergometrischen Maximalbelastung mit einer Tretkurbel. Redwood (52) führte seine Versuche und sein 6 wöchiges Trainingsprogramm an Patienten mit koronarer Herzerkrankung, die ein Durchschnittsalter von 48 Jahren hatten, durch. Ferner litten einige seiner Patienten an einer Hyperlipoproteinämie Typ II und IV nach Fredrikson, die möglicherweise mit den Veränderungen der Gerinnung und Fibrinolyse nach Belastungen interferierte.

Bei den Versuchen von Menon (44) wurden untrainierte männliche und weibliche Versuchspersonen in Bezug auf ihre Reaktionen hinsichtlich Gerinnung und Fibrinolyse auf akute körperliche Belastungen untersucht. Dabei wurde den Sportlern vor und nach einem Hockey- bzw. Fußballspiel eine Blutprobe entnommen. Bei dieser Versuchsanordnung sind Effekte durch die tageszeitliche Schwankung (Fibrinolyseanstieg am Nachmittag) sowie zusätzlicher Streß durch das bevorstehende Spiel nicht auszuschließen.

Unsere Versuchsanordnung dagegen war standardisiert:

Der Beginn der Versuche war immer zur gleichen Tageszeit (Beginn 8.30 Uhr, die Versuchsdauer war konstant, alle Versuchspersonen waren gesund. Jede Versuchsperson war ihre eigene Kontrollperson. Unsere doch eher geringen Veränderungen der Gerinnung und Fibrinolyse nach einem 1-stündigen Ausdauerprogramm sind durch die Belastungsart erklärt, denn nach kurzer erschöpfender Belastung wird eine stärkere Veränderung des Hämostaseprofils als nach moderater Ausdauerbelastung beschrieben (58).

Über den Einfluß des Trainingszustandes und die Veränderungen des AT III-Spiegels nach körperlicher Belastung wurde bisher nur vereinzelt berichtet (31, 41, 57, 67). Nach körperlicher Aktivität wäre wegen der bekannten Hyperkoagulabilität mit einer erhöhten AT III Aktivität im Sinne eines Kompensationsmechanismus zu rechnen. Folglich käme bei einer höhergradigen Aktivierung der Hämostase eine quantitative Abnahme der AT III Konzentration in Betracht als Zeichen eines zunehmenden AT III Verbrauches. Die in dieser Arbeit gefundene Zunahme der AT III Aktivität nach Belastung ist ebenso wie die PTT Verkürzung als ein Hinweis für eine latente Hyperkoagulabilität anzusehen.

Da jedoch die Konzentration von AT III nahezu konstant blieb, dürfte ein verstärkter Verbrauch durch plasmatische Gerinnungsfaktoren bzw. ein biologisch potenter Zustand der Hyperkoagulabilität sicher ausgeschlossen werden. Ein weiteres Indiz für diesen Schluß ist die konstante Konzentration von Fibrinogen und F X.

Man darf jedoch nicht übersehen, daß nach akuten körperlichen Belastungen eine Flüssigkeitsumverteilung von intravascular nach interstitiell eintreten kann, die Konzentrationserhöhungen hochmolekularer Substanzen wie Proteinen (53, 54, 56) zur Folge haben. Somit wäre das Ausbleiben der AT III Konzentrationserhöhung möglicherweise doch ein indirektes Zeichen für einen geringen AT III Verbrauch als Folge der Hyperkoagulabilität. Da, wie schon erwähnt, die Konzentration anderer hochmolekularer Proteine Fibrinogen und Plasminogen auch konstant blieb, ist eine quantitativ bedeutsame Plasmavolumenabnahme bzw. Hämokonzentration unwahrscheinlich.

Stellt die Zunahme der fibrinolytischen Aktivität (ELT) tatsächlich eine biologisch bedeutsame Aktivierung der Hämostaseparameter dar? Trotz der Zunahme des Plasminogenaktivators, gemessen an der ELT, blieb der Plasminogenspiegel konstant. Nach Zöllner (67) soll ein Inhibitor des Plasminogenaktivators existieren. Letzterer könnte auch auf das Thrombusplasminogen wirken und nicht nur auf das Plasmaplasminogen. Nach Sherry (61) sollen Antiplasminen vor einem signifikanten Abfall von Plasminogen schützen. Auch Marsh (43) und Gaffney (43) gehen davon aus, daß der Anstieg der fibrinolytischen Aktivität (ELT) nach körperlicher Leistung nicht zu einer verstärkten Fibrinolyse führt, denn Plasmin und Antiplasmin bleiben nahezu konstant. Auch in unserer Studie konnten trotz deutlicher Beschleunigung der fibrinolytischen Aktivität (ELT) keine Veränderungen der Plasminogenkonzentration festgestellt werden. Auch konnten trotz PTT Verkürzung und AT III Aktivitätszunahme keine Fibrinogenkonzentrationsveränderungen festgestellt werden.

Collen (13) stellte in seiner Untersuchung einen verstärkten Fibrinogenmetabolismus fest. Da er jedoch keinen Anstieg des Prothrombinkatabolismus feststellen konnte, interpretierte er den verstärkten Fibrinogenkatabolismus als Resultat einer verstärkten Fibrinolyse. Eine Proteinurie nach einer körperlichen Leistung konnte er ebenso ausschließen wie einen erhöhten Proteinkatabolismus. Marsh und Gaffney (43) wiesen nach sportlichen Betätigungen das Fibrinspaltprodukt Fragment X nach, ein In-

dikator der Fibrinolyse. Da freies Plasmin nur eine sehr kurze Halbwertszeit hat (0,1 s) bis es durch Antiplasmin inaktiviert wird, könnte die Fibrinogenolyse durch Freisetzung akuter Phase Proteine bewirkt worden sein oder durch eine Fibrinbildung durch die geringe Hyperkoagulabilität nach körperlichen Übungen. Dann wäre die Aktivierung der Fibrinolyse aus geringerer Hyperkoagulabilität resultiert und würde zu dem Konzept des dynamischen Gleichgewichts passen (24). Nach diesem Konzept sind die Blutgerinnung, die Fibrinolyse und die Inhibitoren nach exercise aktiviert und in einem neuen Gleichgewicht.

Da jedoch der Nachweis für Fibrinogen - bzw. Fibrinospaltprodukte in der Literatur noch sehr widersprüchlich ist, muß man letztlich die Frage der Aktivierung des Plasminogens noch offen lassen. Ferguson (21) konnte trotz Anstieg der Fibrinolytischen Aktivität keinen physiologisch signifikanten Anstieg der Fibrinolyse feststellen. Dies belegt er damit, daß die Vernetzung von alpha-Brücken von Fibrin durch exercise kaum verändert wurde. Auch Gurewich et al. (28) konnte keine intravasculäre Fibrinolyse durch Plasmin feststellen und keine FSP nachweisen.

Zusammenfassend läßt sich also feststellen, daß wir in Übereinstimmung mit der Literatur als Reaktion auf akute körperliche Belastung eine Beschleunigung der Gerinnung und Fibrinolyse feststellen konnten. Ob jedoch aus dieser in vitro bekannten Aktivierung der Gerinnung und Fibrinolyse tatsächlich auf eine Hyperkoagulabilität bzw. eine Hyperfibrinolyse geschlossen werden kann, muß sehr zurückhaltend diskutiert werden (63). Eine Verschiebung des Gerinnungs- und Fibrinolyse-Gleichgewichtes hinsichtlich verstärkter Fibrinolyse-Aktivität wie allgemein gehofft, könnte dann z.B. zur Thromboseprophylaxe mit beitragen.

Tabelle 1

VP	PWC ₁₇₀ (W)	Belastung (W)
11	105	50
13	141	75
14	147	75 → 50
15	130	75 → 50
16	135	75 → 50
17	140	75 → 50
18	163	75
19	140	75
20	140	75
21	142	75
22	125	50
23	140	75
24	170	100
25	140	75
26	190	100
27	150	75
28	115	50 → 75
29	120	50 → 75
30	130	75 → 50
31	120	50
32	137	75
33	126	50
34	120	50
35	145	75
36	145	75
37	125	50 → 75

Tabelle 2

Gerinnungsproteine (g/l)

Name		Molekulargewicht (g)	Konzentration (g/l)
F I	Fibrinogen	341.000	2 - 4,5
F II	Prothrombin	72.000	0,5 - 1
F III	Gewebsthrombo- plastin		
F V	Proaccelerin	300.000	
F VII	Prokonvertin	56.000	$1 \cdot 10^{-3}$
F VIII	Antihämophiles Globulin A	2.000.000	$(5-10) \cdot 10^{-3}$
F IX	Antihämophiles Globulin B	72.000	$(5- 7) \cdot 10^{-3}$
F X	Stuart-Power Faktor	72.000	-
F XI	Plasma-Thrombo- plastin Antecedent	180.000	$6 \cdot 10^{-3}$
F XII	Hagemann Faktor	80.000	$(15-47) \cdot 10^{-3}$
F XIII	Fibrinstabili- sierender Faktor	340.000	$(10-40) \cdot 10^{-3}$

Fibrinolysefaktoren

Name	Molekulargewicht (g)	Konzentration
Plasminogen	93.300	0,1-0,2 g/l; 1,8 µmol/l

Inhibitoren

Antithrombin III	60.000	0,2 - 0,39 g/l
------------------	--------	----------------

ZUSAMMENFASSUNG

Körperliche Aktivität verändert die Hämostase im Sinne von Hyperkoagulabilität und gesteigerter fibrinolytischer Aktivität. Inwieweit der Trainingszustand Hämostaseveränderungen modifiziert, liegen bisher nur vereinzelte Befunde vor. Insbesondere ist über das Verhalten von AT III, das einen biologisch wichtigen Gerinnungsinhibitor darstellt, bisher nur vereinzelt und widersprüchlich berichtet worden.

Es war daher Ziel dieser Arbeit, Veränderungen der Gerinnung und Fibrinolyse unter besonderer Berücksichtigung von AT III nach einer Ausdauerbelastung (1 Stunde) und einem Fitness-Training (4 Wochen) zu untersuchen.

26 junge Frauen wurden über einen Zeitraum von 4 Wochen trainiert.

Das Trainingsprogramm umfaßte in der 1. Woche 10 Min., in der 2. Woche 15 Min. und in der 3. und 4. Woche 20 Min. und bestand wahlweise aus Langlauf, Schwimmen oder Radfahren. Dabei galt es, eine Herzfrequenz von 160 Schlägen/Minute zu erreichen.

Vor und nach dem Trainingsprogramm erfolgte eine 1-stündige Fahrradergometerbelastung mit einer Belastungsstufe von ca. 50% der vorher ermittelten PWC 170 in Watt.

Vorher, unmittelbar und 2 Stunden nach der Leistung wurden Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter bestimmt (PTT, Prothrombinzeit, Thrombinzeit, FX, Fibrinogen, AT III, Plasminogen und Euglobulinlysezeit).

Nach der akuten Ergometerbelastung wurde eine AT III Aktivitätszunahme

(von 136% auf 149% vor dem Trainingsprogramm - $p < 0,01$
von 131% auf 166% nach dem Trainingsprogramm - $p < 0,01$)

eine Verkürzung der PTT

(von 35,5 auf 34,5s vor dem Trainingsprogramm
von 39,5s auf 37s nach dem Trainingsprogramm $p < 0,01$)

sowie eine Verkürzung der Euglobulinlysezeit

(von 48 auf 20 Min. vor dem Trainingsprogramm

von 58 auf 35 Min. nach dem Trainingsprogramm $p < 0,01$)
gemessen.

Die Plasminogen-, Fibrinogen- und AT III-Konzentration, FX,
die Prothrombin- und Thrombinzeit blieben nahezu unverändert.

Während die Veränderungen der Gerinnung und Fibrinolyse nach
akuter körperlicher Belastung durch das Trainingsprogramm
weitgehend unbeeinflusst blieben, waren die Ruhewerte der Pro-
thrombinzeit (von 13,7 s auf 14,3 s $p < 0,01$) und der PTT
(von 35,5 s auf 39,5 s $p < 0,01$) verlängert. Der FX (von 107%
auf 97% $p < 0,05$) und die fibrinolytische Aktivität (ELT von
48 Min. auf 58 Min $p < 0,05$) waren vermindert.

AT III veränderte sich hinsichtlich der Ausgangswerte nicht
signifikant nach dem Trainingsprogramm.

Die Ergebnisse zeigten, daß 1. sportliche Belastungen eine Ak-
tivierung der Gerinnung und Fibrinolyse bewirken und daß 2. ein
4 wöchiges Trainingsprogramm nicht geeignet war, quantitative
unterschiedliche Reaktionsmuster hinsichtlich Gerinnung und Fi-
brinolyse nach körperlicher Leistung herbeizuführen und daß
3. die Hämostasebalance in Ruhe und nach dem Trainingsprogramm
in Richtung verlangsamter Euglobulinlysezeit und verlängerter
Gerinnungsparameter verschoben war.

LITERATURVERZEICHNIS

1. BAYMANN, E., BACHNER, U., EGGLING, B.
Die Blutgerinnung während des normalen Zyklus.
in: Sexualhormone und Blutgerinnung
Schattauer Verlag 1971
2. BENNET, N.B., OGSTON, C.M., OGSTON, D.
The effect of prolonged exercise on the components
of the blood fibrinolytic enzyme system.
J. Physiol. (1968) 198, 479-485
3. BERKARDA, B., AKOKAN, G., DERMAN, U.
Fibrinolytic response to physical exercise in males.
Atherosclerosis (1971) 13, 85-91
4. BÖHMER, D.
Sport und Blutgerinnung.
Med. Klinik 69 (1974), 239-242
5. BRITTON, B.J., WOOD, W.G., SMITH, M., HAWKEY, C.,
IRVING, M.H.
The effect of beta adrenergic blockade upon exercise-
induced changes in blood coagulation and fibrinolysis.
Thrombos. Haemostas (1976), 35, 396-402
6. BURT, J., BLYTH, C., RIERSON, A.
The effects of exercise on the coagulation fibrinolysis
equilibrium.
J. of Sports Med. phys. Fitness (1964) 4, 213-216
7. CASH, J.D., WOODFIELD, D.G., ALLAN, A.G.E.
Adrenergic mechanisms in systemic plasminogen activator
response to adrenaline in man.
Br. J. of Haematol. (1970) 18, 487-494

8. CASH, J.D.
Effect of moderate exercise on the fibrinolytic system
in normal young men and women.
Brit. med. J. (1966) 2, 502-506
9. CASH, J.D., ALLAN, A.G.E.
The fibrinolytic response to moderate exercise and in-
travenous adrenalin in the same subjects.
Brit. J. Haemat. (1967) 13, 376-383
10. CASH, J.D., WOODFIELD, D.G.
Fibrinolytic response to moderate exercise in 50 healthy
middle aged subjects.
Brit. med. J. (1968) 2, 658-661
11. CASH, J.D.
The fibrinolytic response to a variety of stimuli in man.
J. clin. Pathol. (1972) 25, 619
12. COHEN, R.J., EPSTEIN, S.E., VOHEN, L.S., DENNIS, L.H.
Alterations of fibrinolysis and blood coagulation indu-
ced by exercise, and the role of beta-adrenergic-
receptor stimulation.
The Lancet (1968 Dec 14.), 1264-1266
13. COLLEN, D., SEMERARO, N., TRICOT, J.P., VERMYLEN, J.
Turnover of fibrinogen, plasminogen and prothrombin during
exercise in man.
J. of Appl. Physiol. (1977) 42, 865-873
14. DAS, P.C., ALLAN, A.G.E., WOODFIELD, D.G., CASH, J.D.
Fibrin degradation products in sera of normal subjects.
Brit. Med. J. (1967) 4, 718-720
15. DAVIS, G.L., ABILDGAARD, C.F., BERNAUER, E.M., BRITTON, M.
Fibrinolytic and hemostatic changes during and after ma-
ximal exercise in males.
J. of Appl. Physiol. (1976) 40, 287-292

16. DIMITRIADOU, C., DESSYPRIS, A., LOUIZOU, C., MANDALAKI, T.
Marathon Run II: Effects on platelet aggregation.
Thromb. Haemostas. (1977) 37, 451-455
17. DISCHINGER, P, TYROLER, H.A., MC DONAGH, R., HAMES C.G.
Blood fibrinolytic activity, social class and habitual
physical activity -I. A study of black and white men in
evans country, Georgia.
J. Chron. Dis. (1980) 33, 283-290
18. EGEBERG, O.
The effect of exercise on the blood clotting system.
Scand. J. Clin. and Lab. Investigation (1963) 15, 8-13
19. FAGERHOL, M.K., ABILDGAARD, U.
Immunological studies on human AT III
Scand. J. Haemat. (1970) 7, 10-17
20. FERGUSON, W., GUEST, M.M.
Exercise, physical conditions, blood coagulation and
fibrinolysis.
Thromb. Diathes. haemorrh. (1974) 31, 63-71
21. FERGUSON, W., BARR, C.F., BERNIER, L.
Fibrinogenolysis and fibrinolysis with strenuous exercise.
J. App. Physiol. (1979) 47, 1157-1161
22. FERGUSON, W., NANNINGA
Exercise produced increase in split products of fibrino-
gen.
Vorläufige Mitteilungen.
23. FERGUSON, W., BERNIER, L.L., SHAUGHNESS, G.P., BOUCHER,
J. H.
Fibrinolytic activity without fibrinogenolysis during
long-distance racing in horses.
J. of Appl. Physiology. (1981) 50, 245-249

24. FLUTE, P. T.
Coupling of the coagulation and fibrinolytic system.
In: Thrombosis: Mechanisms and control
Schattauer Verlag (1973) 203-206

25. FRANZ, J.
Vergleichende Untersuchungen zur Messung der PWC₁₇₀.
3. Internat. Seminar f. Ergometrie, Berlin (1972)
136-142

26. GALLIMORE, M.J., TYLER, H.M., SHAW, J.T.B.
The origin of fibrin breakdown products and the interpretation of their appearance with circulation.
J. Clin. Path. (1972) 25, 185-190

27. GIBELLI, M.D., MORPURGO, M., GIAROLA, P., BEULCKE, G., CASACCIA, M., PETRINI, C., RAMPULLA, C.
Comparative study of coagulation, fibrinolysis and cardiorespiratory function in elderly and young subjects after exercise.
J. of the Am. Geriatr. Society (1972) 20, 59-62

28. GUREWICH, V., LIPINSKA, I., LIPINSKI, B.
Exercise-induced fibrinolytic activity and its effect on the degradation of fibrinogen, fibrin and fibrin-like precipitates.
Thrombosis Research (1974) 5, 647-656

29. HAWKEY, C.M., BRITTON, B.J., WOOD, W.G., PEELE, M., IRVING, M.H.
Changes in blood catecholamine levels and blood coagulation and fibrinolytic activity in response to graded exercise in man.
Brit. J. Haematol. (1975) 29, 377-384

30. HEDLIN, A.M., LOH, A.Y., OSMOND, D.H.
Fibrinolysis, renin activity and prorenin in normal women: Effects of exercise and oral contraceptive medication.
J. of Clinic. Endocrinol. and Metabolism (1979) 49, 663-671
31. HEDLIN, A.M., MILOJEVIC, S., KOREY, A.
Hemostatic changes induced by exercise during oral contraceptive use.
Can. J. Physiol. Pharmacol. (1978) 56, 316-320
32. HEDLIN, A.M., MILOJEVIC, S., KOREY, A.
Plasminogen activator levels in plasma and urine during exercise and oral contraceptive use.
Thrombos. Haemostas. (1978) 39, 743-750
33. IATRIDIS, S.G., FERGUSON, J.H.
Effect of physical exercise on blood clotting and fibrinolysis.
J. of applied Physiol. (1963) 18, 337-344
34. IKKALA, E., MYLLYLÄ, G., SARAJAS, H.S.S.
Haemostatic changes associated with exercise..
Nature (1963) 199, 459-461
35. KARP, J.E., BELL, W.R.
Fibrinogen-fibrin degradation products and fibrinolysis following exercise in humans.
Am. J. Physiol. (1974) 227, 1212-1215
36. VON KAULLA, VON KAULLA.

AT III and disease.
The Am. J. of Clinic. Pathology (1967) 48, 69-80

37. KEBER, D., STEGNAR, M, KEBER, I., ACCETTO, B.
Influence of moderate and strenuous daily physical activity on fibrinolytic activity of blood: Possibility of plasminogen activator stores depletion.
Thrombos. Haemostas. (1979) 41, 745-755
38. KORSAN-BENGTSSEN, K., WILHELMSEN, L., TIBBLIN, G.
Blood coagulation and fibrinolysis in relation to degree of physical activity during work and leisure time.
Acta med. Scand. (1973) 193, 73-77
39. KORSAN-BENGTSSEN, K., CONRADSON, T.-B.
Influence of two different beta-adrenergic blocking agents on the increase in fibrinolytic activity and factor VIII activity during submaximum and maximum exercise.
Scand. J. Haemat. (1974) 13, 377-384
40. MANDALAKI, T., DESSYPRIS, A., LOUIZOU, C., BOSSINAKOU, I., PANAYOTOPOULOU, C., ANTONOPOULOU, A.
Marathon Run I: Effects on blood coagulation and fibrinolysis.
Thrombos. Haemostas. (1977) 37, 444-450
41. MANDALAKI, T., DESSYPRIS, A., MAKRIS, P., LOUIZOU, C., DIMIDRIADON, C.
Marathon Run: Effect on AT III.
Thrombos. Haemostas. (1978) 48, 196-197
42. MANN, R.D.
Effect of age, sex, and diurnal variation on the human fibrinolytic system.
J. of Clin. Pathol. (1967) 20, 223-226

43. MARSH, N., GAFFNEY, P.
Some observations on the release of extrinsic and intrinsic plasminogen activators during exercise in man.
Haemostasis (1980) 9, 238-247

44. MENON, I.S., BURKE, F., DEWARK, H.A.
Effect of strenuous and graded exercise in fibrinolytic activity.
The Lancet (April 1967) 700-702

- 45a. METZE, R., LINKE, P.-G., HOFFMANN, H.-D.
Veränderungen der Blutgerinnung bei Belastung.
Med. u. Sport XIII (1973) 9, 284-289

- 45b. MORAWITZ, P.
Die Chemie der Blutgerinnung.
In: Ergebnisse der Physiologie (1905) 4, 324-422

46. MOXLEY, R.T., BRAKMAN, P., ASTRUP, T.
Resting levels of fibrinolysis in blood in inactive and exercising men.
J. of Appl. Physiology. (1970) 28, 549-552

47. OGSTON, D., FULLERTON, H.W.
Changes in fibrinolytic activity produced by physical activity.
The Lancet (Sept. 1961) 730-733

48. POLLER, L., PRIEST, C.M., THOMSON, J.M.
Platelet aggregation and strenuous exercise.
J. Physiol. (1971) 213, 525-531

49. POORTMANS, J., LUKE, K.H., ZIPURSKY, A., BIENENSTOCK, J.
Fibrinolytic activity and fibrinogen split products in exercise proteinuria.
Clinica Chimica Acta (1971) 35, 449-454

50. POORTMANS, J.R.
Influence of physical exercise on proteins in biological fluids.
Biochemistry of Exercise, Medicine and Sport (1969)
3, 312-327
51. PRENTICE, C.R.M., HASSANEIN, A.A., MC NICOL, G.P.,
DOUGLAS, A.S.
Studies on the haemostatic mechanism following exercise.
Brit. J. of Haemat. (1969) 17, 611
52. REDWOOD, D.R., ROSING, D.R., EPSTEIN, S.E.
Circulatory and symptomatic effects of physical training
in patients with coronary-artery disease and angina pectoris.
N. Engl. J. Med. (1972) 286, 959-965
53. RÖCKER, L., SCHMIDT, H.M., MOTZ, W.
Der Einfluß körperlicher Leistungen auf Laboratoriums-
befunde im Blut.
Ärztl. Laboratorium (1977) 23, 351-357
54. RÖCKER, L., WICKE, J., KIRSCH, K., STOBOY, H.
Role of proteins in the regulation of plasma volume
during heat stress and exercise.
Israel J. Med. Sci. (1976) 12, 840-843
55. RÖCKER, L., KIRSCH, K., MUND, K., STOBOY, H.
The role of plasma proteins in the control of plasma
volume during exercise and dehydration in long distance
runners and cyclists.
In: H. Howald, J.R. Poortsmans (Eds.) Metabolic adaption
to prolonged physical exercise.
Proceedings of the second international symposium on
Biochemistry of exercise, Magglingen 1973
Birkhäuser Verlag, Basel (1975) 238-243

57. RÜCKER, L., STIEGE-QUAST, B., SCHWANDT, H.J., QUAST, J.
Der Einfluß körperlicher Leistung auf die AT III
Aktivität im Plasma.
Vortrag auf dem 2. Symposium der Sektion Sportmedizinische
Forschung und Lehre an der Hochschule v. 5.5.-8.5.1983
in Tübingen.
58. ROSING, D.R., BRAKMAN, P., REDWOOD, D.R., GOLDSTEIN,
R.E., BEISER, G.D., ASTRUP, T., EPSTEIN, S.E.
Blood fibrinolytic activity in man.
Circulation Research (1970) 27, 171-184
59. SCHEELE, K., MÜLLER, K.M., BÖHM, B., WESTPHAL, G.
Morphologische Funktionsstudien an Thrombozyten während
und nach dosierter Ergometriebelastung in verschiedenen
Altersstufen.
Dtsch. med. Wschr. (1974) 99, 252-255
60. SCHEELE, K., KLAUS, E.J., WALTER, K.H., BURGDÖRFER, H.
Über das Verhalten der Blutgerinnung der Fibrinolyse und
der Transaminasen unter Ovulationshemmern bei und nach
dosierter körperlicher Belastung.
Med. Welt (1972) 33/34, 1118-1120
61. SHERRY, S., LINDEMEYER, R.I., FLETCHER, A.P., ALKJAERSIG,
N.
Studies on enhanced fibrinolytic activity in man.
J. of clinic. investigation (1959) 38, 810-822
62. SZCZEKLIK, A., DISCHINGER, P., KÜPPERS, F., TYROLER, H.A.
HAMES, C.G., CASSEL, J.C., CREAGAN, S.
Blood fibrinolytic activity, social class and habitual
physical activity.
I J. Chron. Dis. (1980) 5, 283-290
II J. Chron. Dis. (1980) 33, 291-299
63. VOGT, A., HOFMANN, V., STRAUB, P.W.
Fehlende Thrombinämie bei der sogenannten Hyperkoagula-
bilität nach körperlicher Anstrengung.
Schw. med. Wschr. (1978) 108, 1599-1600

64. WARLOW, C.P., OGSTON, D.
Effect of exercise on platelet count, adhesion, and aggregation.
Acta Haemat. (1974) 52, 47-52
65. WINCKELMANN, G., MEYER, G., ROSKAMM, H.
Der Einfluß körperlicher Belastung auf Blutgerinnung und Fibrinolyse bei untrainierten Personen und Hochleistungssportlern.
Klin. Wschr. (1968) 13, 712-716
66. WINTHER, O.
Exercise and blood-fibrinolysis
The Lancet (Nov. 1966) 1195-1196
67. ZÖLLNER, H., DIETZ, A., KLOPPENBURG, M.
Koronare Herzkrankheit, standardisierte Ergometerbelastung und hämostatische Funktion.
Med. Klinik (1978) 73, 96-100

Verwendete Abkürzungen:

VP	Versuchspersonen
ELT	Euglobulinlysezeit
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
TZ	Thrombinzeit
FI	Fibrinogen
AT III	Antithrombin III
Pl.F.3	Plättchenfaktor 3
DIC	Dissiminierte intra- vasculäre Gerinnung (dissiminate intra- vascular coagulation)

Diese Arbeit entstand auf Anregung von Herrn Privatdozent Dr. L. Röcker, dem ich für seinen Rat und Hilfe hiermit danke.

Ferner danke ich Frau Hanna Feddersen, Herrn Rainer Neubart, Herrn Bhuwnech Agrawal und meinem Mann, Herrn Dr. Wolfgang Motz, für die praktische Unterstützung bei den Versuchsdurchführungen.

LEBENS LAUF

Ich, Ursula Motz, geb. Breckwoldt, wurde am 2.6.1951 als Tochter des Wirtschaftsprüfers Reinhard Breckwoldt und seiner Ehefrau Ilse Breckwoldt, geb. Dembinski, in Berlin geboren.

Nach 13 jähriger Schulzeit legte ich am 14.1.1971 an der Wald-
oberschule in Berlin-Charlottenburg das Abitur ab. Ab Winter-
semester 1971/72 begann ich an der Freien Universität Berlin
Biologie zu studieren und ab Sommersemester 1972 auch Leibes-
erziehung.

Ab Wintersemester 1975/76 studierte ich Medizin und absolvierte
das Medizinische Staatsexamen am 11.5.1981.

Vom 21.5. - 31.12.1981 arbeitete ich in der chirurgischen Ab-
teilung des Kreiskrankenhauses Türkheim (Leitung Prof. Dr.
Köhnlein) als Assistenzärztin.

Seit dem 1.1.1982 arbeite ich in der Ludwig-Maximilians-Universi-
tät in der I. Medizinischen Klinik des Klinikums Großhadern
(Direktor Prof. Dr. G. Riecker).

Mein besonderes Interesse gilt der nicht-invasiven Diagnostik
kardiologischer Erkrankungen mit der ein- und zweidimensionalen
Echokardiographie.

Am 11.1.1980 heiratete ich den Arzt Dr. Wolfgang Motz.

